



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 47/08, 47/30, 9/14, 9/22</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/24423</p> <p>(43) 国際公開日 2000年5月4日(04.05.00)</p>																																
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05834</p> <p>(22) 国際出願日 1999年10月22日(22.10.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/304030 1998年10月26日(26.10.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 田辺製薬株式会社(TANABE SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 石橋 隆(ISHIBASHI, Takashi)(JP/JP) 〒591-8025 大阪府堺市長曾根町545-33 下野池住宅12-103 Osaka, (JP) 永尾恵吾(NAGAO, Keigo)(JP/JP) 〒666-0125 兵庫県川西市新田1-2-11-907 Hyogo, (JP) 池上謙吾(KEGAMI, Kengo)(JP/JP) 〒662-0032 兵庫県西宮市桜谷町11-13 メゾン夙川405 Hyogo, (JP) 吉野廣祐(YOSHINO, Hiroyuki)(JP/JP) 〒565-0824 大阪府吹田市山田西2-8-A9-101 Osaka, (JP)</p>	<p>溝邊雅一(MIZOBE, Masakazu)(JP/JP) 〒569-0042 大阪府高槻市南大樋町29-5 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>																																	
<p>(54)Title: SUSTAINED-RELEASE PARTICLES</p> <p>(54)発明の名称 徐放性粒子</p> <p>(57) Abstract Sustained-release particles prevented from sticking during compaction in the production of an oral sustained-release tablet, which comprise a drug-containing core substance coated with a film of a mixture of a hydrophobic organic compound and a water-insoluble polymer and have an average particle diameter of 300 μm or smaller; a process for producing the particles; and a process for producing a tablet from the sustained-release particles.</p> <div data-bbox="974 1239 1461 1659"> <table border="1"> <caption>Graph Data: Percentage of Release (%) vs Time for Release (hr)</caption> <thead> <tr> <th>Time (hr)</th> <th>20% Coating (c)</th> <th>30% Coating (d)</th> <th>40% Coating (e)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>40</td><td>10</td><td>5</td></tr> <tr><td>8</td><td>85</td><td>40</td><td>15</td></tr> <tr><td>12</td><td>90</td><td>75</td><td>55</td></tr> <tr><td>16</td><td>95</td><td>90</td><td>85</td></tr> <tr><td>20</td><td>98</td><td>95</td><td>95</td></tr> <tr><td>24</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr> </tbody> </table> </div> <div data-bbox="1039 1743 1364 1911"> <p>a ... PERCENTAGE OF RELEASE (%)</p> <p>b ... TIME FOR RELEASE (hr)</p> <p>c ... PERCENTAGE OF COATING, 20%</p> <p>d ... PERCENTAGE OF COATING, 30%</p> <p>e ... PERCENTAGE OF COATING, 40%</p> </div>			Time (hr)	20% Coating (c)	30% Coating (d)	40% Coating (e)	0	0	0	0	4	40	10	5	8	85	40	15	12	90	75	55	16	95	90	85	20	98	95	95	24	100	100	100
Time (hr)	20% Coating (c)	30% Coating (d)	40% Coating (e)																															
0	0	0	0																															
4	40	10	5																															
8	85	40	15																															
12	90	75	55																															
16	95	90	85																															
20	98	95	95																															
24	100	100	100																															

(57)要約

経口徐放性錠剤を製造する際の圧縮成型時のスティッキングを防止した薬物含有芯物質を、疎水性有機化合物-水不溶性高分子の混合皮膜で被覆してなる300 μ m以下の平均粒子径を有する徐放性粒子、その製法並びにその徐放性粒子を用いた錠剤の製法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	CW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア			TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

徐放性粒子

5 技術分野

本発明は薬物の溶出を効果的に制御できると共に、圧縮成型時のスティッキングを起こさない徐放性粒子及びその製造法に関する。また本発明は該徐放性粒子を用いた錠剤の製造法にも関する。

10 背景技術

従来、経口徐放性製剤の製造方法としては、薬物含有芯物質をエチルセルロースなどの水不溶性高分子で被覆する方法が知られている。この製剤は高い溶出制御能を有し、耐水性、耐湿性、耐摩耗性、保存安定性などに優れているものの、水不溶性高分子のみによる皮膜は一般的に言って、水に対して極めて溶解度の高い薬物や平均粒子径が100 μ m以下の微粒子に用いた場合、溶出制御のために膨大な量のコーティングが必要となる。またコーティング量を増加させて溶出速度を遅延させた場合、薬物が完全には溶出されない、いわゆる溶出の頭打ち現象が起こるという問題点がある。

一方、特許第2518882号（特許公報発行日 平成8年7月31日）には、不活性材料のペレットを薬剤含有層で被覆し、さらに薬剤含有層をステアリン酸等の親油化合物及びエチルセルロース等の硬化剤で被覆した持効性経口製剤が記載されている。しかしながら、この特許に記載の製剤は、ペレットを芯物質として含むため、平均粒子径が1mm程度以上と大きくなる。この大きい粒子を用いて錠剤を製造する場合、圧縮成型時に粒子の被覆層の崩壊が起こり易く、薬物溶出の制御が困難となったり、或いは錠剤のサイズを大きくする必要があるなどの欠点を有するため、錠剤作製の原料粒子としては実用性に欠けている。

発明の開示

本発明は、経口用徐放性錠剤を作製する際の圧縮成型時のスティッキングを防

止した徐放性粒子及びその製造方法などを提供するものである。

本発明者らは徐放性錠剤を製造する際に、薬物含有芯物質を疎水性有機化合物—水不溶性高分子混合皮膜で被覆した粒子を用いれば、薬物の溶出を効果的に制御すると共に、圧縮成型時のスティッキングを防止するため、滑沢剤を添加する
5 必要がないことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は薬物含有芯物質を疎水性有機化合物—水不溶性高分子の混合皮膜で被覆してなる平均粒子径が $300\mu\text{m}$ 以下の徐放性粒子及び該徐放性粒子の製造法並びに該徐放性粒子を用いて圧縮成型することによる錠剤の製法に関する。

10 以下に本発明につき、さらに詳細に説明する。

本発明に用いられる疎水性有機化合物としては、例えば、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のグリセリンエステル等が挙げられる。

15 炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸としては、例えばステアリン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ウンデカン酸、カプロン酸、カプリル酸、アラキジン酸、ベヘン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられ：

炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールとしては、ラウ
20 リルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ウンデカノール等が挙げられ：

炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のグリセリンエステルとしては、上記高級脂肪酸のグリセリンエステル、例えば、ステアリン、ミリスチン、パルミチン、ラウリン等が挙げられる。

25 これらのうち、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸が好ましく、とりわけステアリン酸が好ましい。

疎水性有機化合物は、上記疎水性有機化合物を1種のみならず、2種以上を混合して用いてもよい。

また、本発明に用いられる水不溶性高分子としては、例えば、水不溶性セルロ

ース誘導体、水不溶性ビニル誘導体、水不溶性アクリル酸系ポリマー等が挙げられる。

上記水不溶性セルロース誘導体の具体例としては、エチルセルロース、酢酸セルロース等が挙げられ：

- 5 水不溶性ビニル誘導体としては、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニル等が挙げられ：

水不溶性アクリル酸系ポリマーとしては、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体等が挙げられる。

- 10 これらのうち、水不溶性セルロース誘導体が好ましく、とりわけエチルセルロースが好ましい。

本発明に係る水不溶性高分子は、上記水不溶性高分子を1種のみならず、2種以上を混合して用いてもよい。

- 15 疎水性有機化合物—水不溶性高分子混合皮膜において、疎水性有機化合物と水不溶性高分子は、上記した各皮膜剤を適宜組み合わせ使用することができ、疎水性有機化合物の1種又は2種以上を混合したものと、水不溶性高分子の1種又は2種以上を混合したものを組み合わせ使用することができる。このうち、好ましい組み合わせは、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸と水不溶性セルロース誘導体であり、特に好ましい組み合わせは、ステアリン
- 20 酸とエチルセルロースとの組み合わせである。

- 本発明に係る混合皮膜において、疎水性有機化合物と水不溶性高分子の混合比率、混合皮膜の被覆率は使用する薬物の有効投与量等に応じて適宜、決定される。この場合、混合皮膜中の水不溶性高分子に対する疎水性有機化合物の比率が高くなるほど、溶出時間が制御される。また、薬物含有芯物質に対する混合皮膜の被
- 25 覆率を大きくするほど溶出時間が制御される。

混合皮膜における疎水性有機化合物と水不溶性高分子の混合比率は、通常5：95～95：5の範囲であればよく、30：70～80：20の範囲が特に好ましい。

また、混合皮膜の被覆量は芯物質の種類、大きさによっても変動するが、例え

ば、被覆率（芯物質に対する混合皮膜の重量%）が20～200重量%の範囲とすればよく、40～100重量%の範囲が特に好ましい。

さらに、本発明に係る混合皮膜中には種々の添加剤が配合されていてもよく、かかる添加剤としては、着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤等が挙げられる。

5 着色剤としては、例えば食用色素、レーキ色素、カラメル、カロチン、アナット、コチニール、二酸化鉄等のほかレーキ色素とシロップを主体とした不透明着色剤オパラックス（OPALUX）等があり、具体的には食用赤色2号、3号、黄色4号、5号、緑色3号、青色1号、2号、紫1号等の食用アルミニウムレーキ、アナット（ベニノキ由来の天然色素）、カルミン（カルミン酸アルミニウム塩）、パールエッセンス（グアニンを主成分とする）等が挙げられる。

10 隠蔽剤としては、例えば二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、磷酸水素カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

可塑剤としては、例えばジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ブチルブタリルブチルグリコレート等のフタル酸誘導体のほか、シリコン油、クエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等が
15 挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ素等が挙げられる。

これらの添加物の添加量や添加時期は、製剤技術の分野で常用される知見に基づき、適宜選択される。
20

本発明の徐放性粒子は、疎水性有機化合物及び水不溶性高分子を溶媒に溶解させた溶液をコーティング液とし、これを薬物含有芯物質に噴霧コーティングすることにより容易に製造することができる。

コーティング溶液の溶媒としては、上記の疎水性有機化合物と水不溶性高分子が共に溶解するようなものであればよく、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノール（商品名；メチルセロソルブ、片山化学工業製）、2-エトキシエタノール（商品名；セロソルブ、片山化学工業製）等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレ
25

ン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1、1、1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル等のエステル類、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル類などが挙げられる。

これらの溶媒は、用いる疎水性有機化合物、水不溶性高分子に応じて選択すればよく、また2種以上を適宜配合して用いることもできる。とりわけ好ましい溶媒は、アルコール類であり、中でもエタノールが特に好ましい。

コーティングは既知のコーティング装置を用いて行えばよく、例えば、流動層コーティング装置、遠心流動層コーティング装置、パンコーティング装置等が挙げられる。

本発明に係る薬物含有芯物質は、薬物単独でもよく、或いは薬物と通常この分野で用いられる各種製剤添加物からなるものでもよい。

薬物含有芯物質の平均粒子径は、40～200 nmの範囲であり、好ましくは、60～150 nmの範囲である。

薬物としては、経口投与が可能なものであれば、特に限定されず、例えば、

(1) 解熱鎮痛消炎剤（例えば、インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェノン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなど）、(2) ステロイド系抗炎症剤（例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンなど）、(3) 抗潰瘍剤（例えば、エカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなど）、(4) 冠血管拡張剤（ニフェジピン、硝酸イソソルピド、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパリミルなど）、(5) 末梢血管拡張剤（例えば、酒石酸イフェンプロジル、マレイン酸シネパシド、シ克蘭デレート、シンナリ

- ジン、ペントキシフィリンなど)、(6) 抗生物質(例えば、アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラルフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフトジジム、セフロキシムナトリウム、アスポキシシリン、リチペネムアコキシル水和物など)、(7) 合成抗菌剤(例えば、ナリジクス酸、
- 5 ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど)、(8) 抗ウイルス剤(例えば、アシクロビル、ガンシクロビルなど)、(9) 鎮けい剤(例えば、臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、
- 10 臭化オキサピウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピンなど)、(10) 鎮咳剤(例えば、ヒベンズ酸チペピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデイン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベ
- 15 ンプロペリン、塩酸エブラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなど)、(11) 去たん剤(例えば、塩酸ブロムヘキシシン、カルボシステイン、塩酸エチルシステイン、塩酸メチルシステインなど)、(12) 気管支拡張剤(例えば、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、
- 20 塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルブレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシブレナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなど)、(13) 強心剤(例えば、塩酸ドパミン、
- 25 塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、カフェイン、ジゴキシシン、ジギトキシシン、ユビデカレノンなど)、(14) 利尿剤(例えば、フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、
- トリウムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、ア

- ゾセミド、クロフェナミドなど)、(15) 筋弛緩剤(例えば、カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルゾキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、クロルメザノン、メシル酸プリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、ダントロレン
- 5 ナトリウムなど)、(16) 脳代謝改善剤(例えば、ニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなど)、(17) マイナートランキライザー(例えば、オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼボキシドなど)、
- 10 (18) メジャートランキライザー(例えば、スルピリド、塩酸クロカプラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど)、(19) β -ブロッカー(例えば、フマル酸ピソプロロール、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセブトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸
- 15 オクスプレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロールなど)、(20) 抗不整脈剤(例えば、塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなど)、(21) 痛風治療剤(例えば、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、ブコロームなど)、
- 20 (22) 血液凝固阻止剤(例えば、塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム、(2R, 3R)-3-アセトキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン・マレイン酸塩など)、(23) 血栓溶解剤(例えば、メチル(2E, 3Z)-3-ベンジリデン-4-(3, 5-ジメトキシ- α -メチルベンジリデン)-N-(4-メチルピペラジン-1-
- 25 イル)スクシナメート・塩酸塩など)、(24) 肝臓疾患用剤(例えば、
 (±) r-5-ヒドロキシメチル-t-7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]フラン-c-6-カルボン酸ラクトンなど)、(25) 抗てんかん剤(例えば、フェニトイン、バル

プロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピンなど)、(26)抗ヒスタミン剤(例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシル酸ベポタスチンなど)、(27)鎮吐剤(例えば、塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、
5 ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど)、(28)降圧剤(例えば、塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドパ、塩酸プラロゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラビジル、N-[6-[2-[(5-プロモ-2-ピリミジニル)オキシ]エトキシ]-5-(4-メチルフェニル)-4-ピリミジニル]-4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩など)、(29)高脂血症用剤(例えば、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウムなど)、(30)交感神経興奮剤(例えば、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンなど)、(31)経口
10 糖尿病治療剤(例えば、グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど)、(32)経口抗癌剤(例えば、マリマスタットなど)、(33)アルカロイド系麻薬(例えば、モルヒネ、コデイン、コカインなど)、(34)ビタミン剤(例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸など)、(35)頻尿治療剤(例えば、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなど)、(36)アンジオテンシン変換酵素
15 阻害剤(例えば、塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなど)など、種々の薬物が挙げられる。

上記の芯物質として用いられる製剤添加物としては、特に制限されず固形製剤として使用しうるものは全て好適に使用することができる。かかる添加物としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビ
25 トール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロースなどの賦形剤、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどの

崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファー化デンプンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤、さらにはリン脂質、
5 グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、或いはオレンジ、ストロベリーなどの香料、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用黄色4号、アルミニウムキレートなどの着色剤、
10 サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸などの矯味剤、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤が挙げられる。

薬物含有芯物質は、湿式造粒、乾式造粒等の既知の造粒法により調製することができる。

15 湿式造粒によるときは、常法に従い、薬物と各種製剤添加剤を混合したのち、結合剤溶液を加え、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などで造粒するか、薬物と各種製剤添加剤の混合物に結合剤溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒・整粒すればよい。また、薬物と各種製剤添加剤の混合物を、流動層造粒機、
20 転動攪拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤溶液を噴霧して造粒してもよい。

乾式造粒によるときは、薬物と各種製剤添加剤との混合物を、ローラーコンパクター及びロールグラニューレーターなどを用いて造粒すればよい。

本発明の徐放性粒子においては、薬物含有芯物質と混合皮膜成分との相互作用を防ぐため、或いは薬物の溶出速度を調節するために、芯物質と疎水性有機化合物—水不溶性高分子混合皮膜との間に、水溶性物質、水不溶性物質、胃溶性物質
25 等の層を施すこともできる。

かかる水溶性物質としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性セルロースエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の水溶性ポリビニル誘導体、

ポリエチレングリコールなどのアルキレンオキシド重合体などが挙げられ、水不溶性物質としては、エチルセルロースなどの水不溶性セルロースエーテル、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットRS、レーム・ファーマ製）、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットNE30D、レーム・ファーマ製）などの水不溶性アクリル酸系共重合体、硬化油などがあげられ、胃溶性物質としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどの胃溶性ポリビニル誘導体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットE、レーム・ファーマ製）などの胃溶性アクリル酸系共重合体などが挙げられる。

本発明の徐放性粒子は平均粒子径は $300\mu\text{m}$ 以下のサイズのものが対象とされ、このうち $50\sim 250\mu\text{m}$ の粒子サイズを有するものが好ましく、 $75\sim 150\mu\text{m}$ の粒子サイズを有するものが特に好ましい。

当業者であれば、本発明の徐放性粒子を製造するために、種々の混合比率、被覆率からなる製剤を調整し、所望の溶出速度が得られるような混合比率、被覆量を容易に決定することができる。

本発明の徐放性粒子は、そのまま経口投与製剤として用いることもできるが、錠剤用の原料粒子として用いることができ、そして必要に応じ各種添加物を添加した後、常法により圧縮成型し本発明の錠剤とすることができる。

本発明の錠剤を製造する方法には、上記のようにして得られた $300\mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する徐放性粒子を用いて、通常の方法で、これを圧縮成型することにより、製造することができる。具体的には、賦形剤（例えば、マンニトール、結晶セルロース、乳糖、白糖、リン酸カルシウム、クエン酸カルシウム等）及び結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デキストリン等）を混合又は練合した圧縮成型用顆粒を予め製造した後、これを徐放性粒子と混合して圧縮成型することができる。圧縮成型は通常の打錠機、例えばロータリー式打錠機等を用いて実施できる。打錠速度は通常の条件、 $10\sim 50\text{rpm}$ で好適に実施できる。また打

錠圧は、通常の打錠圧、200～1100 kg/杵の範囲で設定するのが好ましい。

得られた圧縮成型製剤は所望により、糖衣やフィルムコーティングにより、コーティング錠としてもよい。該コーティングはいずれも常法により実施することができる。

図面の簡単な説明

図1は第2液におけるエチルセルロースステアリン酸=1:1で被覆した徐放性粒子からの塩酸ジルチアゼムの溶出挙動を示すグラフである。

図2は第2液におけるエチルセルロースステアリン酸=4:1で被覆した徐放性粒子からの塩酸ジルチアゼムの溶出挙動を示すグラフである。

図3第2液におけるエチルセルロース被覆粒子からの塩酸ジルチアゼムの溶出挙動を示すグラフである。

15 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を比較例、実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

(1) 芯粒子の調製

20 攪拌造粒機（パウレック社製）を用いて、塩酸ジルチアゼム100g、マンニトール50g及び結晶セルロース（グレード：PH-M25、旭化成製）50gにヒドロキシプロピルセルロース（グレード：HPC-SL、信越化学製）4gを溶解させた水-エタノール混合液（エタノール含量80重量%）400gを添加して造粒し、乾燥後、整粒し、平均粒子径79μmの芯粒子を得た。

25 (2) 徐放性粒子の調製

ワースター式流動層造粒コーティング装置（Glatt社製、GPCG-1）を用い、得られた芯粒子100gに対して、エチルセルロース（グレード：#10、ダウ・ケミカル社製）25g及びステアリン酸25gをエタノール1000gに溶解した溶液で、芯粒子に対する被覆率が20重量%、30重量%又は40

重量%となるように被覆することにより、エチルセルロースとステアリン酸で被覆された被覆率の異なる3種類の粒子を得た。平均粒子径はいずれも300 μ m以下であった。

(3) 溶出試験

5 上記で得た粒子について、第十三改正日本薬局方の溶出試験（パドル法）に従い、日局崩壊試験第2液（pH6.8）900mlを用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図1に示した。

(4) 結果及び考察

10 上記3種類の製剤の溶出挙動は図1に示す通りである。例えば芯粒子に対する被覆率が40重量%となるように被覆した粒子において50%溶出時間は、11.7時間であり、溶出速度は十分に制御されており、さらに溶出の頭打ち現象もほとんど認められなかった。また被覆層を被覆する際に、静電気はほとんど発生せず、粒子の装置機壁への付着はほとんど認められなかった。さらに被覆の際に、粒子間の凝集も少なく、例えば、被覆率が40重量%となるように被覆した粒子
15 において、得られた徐放性粒子の平均粒子径が116 μ m、80メッシュ以上の粒子の分布もわずか8.3%にすぎなかった。

実施例2

(1) 徐放性粒子の調製

20 エチルセルロース（グレード：#10、ダウ・ケミカル社製）80g及びステアリン酸20gをエタノール2000gに溶解した溶液を用いる以外は、実施例1（1）及び（2）と同様に処理して、芯粒子に対する被覆率が30重量%、60重量%又は80重量%となるように被覆することにより、エチルセルロースとステアリン酸で被覆された被覆率の異なる3種類の粒子を得た。平均粒子径はいずれも300 μ m以下であった。

25

(2) 溶出試験の結果及び考察

実施例1（3）と同様の溶出試験を行った結果は図2に示す通りである。例えば芯粒子に対する被覆率が80重量%となるように被覆した粒子において50%溶出時間は、9.5時間であり、溶出速度は十分に制御されており、さらに

24時間後の溶出量は92%であり、溶出の頭打ち現象もほとんど認められなかった。また被覆層を被覆する際に、静電気はほとんど発生せず、粒子の装置機壁への付着もほとんど認められなかった。

実施例3（徐放性粒子含有錠の調製）

5 品川式混合機（品川工業所社製）を用いて、マンニトール300gとポリビニルピロリドン（グレード：#30、BASF社製）18gを練合造粒した。得られた造粒物を12メッシュ及び24メッシュの篩で整粒した後、乾燥し、圧縮成型用顆粒30gを得た。

10 実施例1で得た粒子150gと圧縮成型用顆粒225gを混合し、ロータリー式打錠機（F-9型、菊水製作所社製）を用いて、打錠速度25rpm、打錠圧400kg/杵で圧縮成型した結果、スティッキングは発生することなく、直径16mm、1錠当たり重量375mgの徐放性粒子含有錠を得た。

比較例1

（1）粒子の調製

15 ワースター式流動層造粒コーティング装置（Glatt社製、GPCG-1）を用いて、実施例1（1）で得た芯粒子100gに対して、エチルセルロース（グレード：#10、ダウ・ケミカル社製）200gをエタノール4000gに溶解した溶液で、芯粒子に対する被覆率が30重量%、100重量%又は160重量%となるように被覆することにより、エチルセルロースで被覆された被覆率
20 の異なる3種類の粒子を得た。

（2）溶出試験の結果及び考察

25 実施例1（3）と同様の溶出試験を行った結果は図3に示す通りである。例えば芯粒子に対する被覆率が160重量%となるように被覆した粒子においてさえ、50%溶出時間は、2、3時間であり、溶出速度は十分に制御できなかった。また被覆層を被覆する際に、著しく強い静電気が発生し、粒子の装置機壁への付着が認められた。

さらに被覆の際に、粒子間の著しい凝集が認められ、例えば、被覆率が30重量%となるように被覆した粒子において、得られた徐放性粒子の平均粒子径が137 μ m、80メッシュ以上の粒子の分布も21.7%であった。

産業上の利用の可能性

本発明の徐放性粒子は、薬物の溶出を極めて効率的に制御することができる。
また本発明の徐放性粒子を製造する際に静電気は発生しないため、粒子の製造機
壁への付着及び粒子間の凝集が防止できる。さらに、本発明の徐放性粒子を打錠
5 して錠剤を製造する際にスティッキングは発生しないため、滑沢剤の添加が不要
であるという特徴も有する。

請 求 の 範 囲

1. 薬物含有芯物質が、疎水性有機化合物－水不溶性高分子混合皮膜で被覆されてなる平均粒子径が $300\mu\text{m}$ 以下の徐放性粒子。
- 5 2. 疎水性有機化合物が、炭素数 $6\sim 22$ の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数 $6\sim 22$ の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール及び炭素数 $6\sim 22$ の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のグリセリンエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上であり、水不溶性高分子が、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマー
10 からなる群から選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の徐放性粒子。
3. 炭素数 $6\sim 22$ の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸が、ステアリン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ウンデカン酸、カプロン酸、カプリル酸、アラキジン酸、ペヘン酸、オレイン酸、リノール酸又はリノレン酸であり、炭素数 $6\sim 22$ の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールが、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール又はウンデカノールであり、炭素数 $6\sim 22$ の不飽和結合を
15 有していてもよい高級脂肪酸のグリセリンエステルが、ステアリン、ミリスチン、パルミチン又はラウリンであり、水不溶性セルロース誘導体が、エチルセルロース又は酢酸セルロースであり、水不溶性ビニル誘導体が、ポリ酢酸ビニル又はポリ塩化ビニルであり、水不溶性アクリル酸系ポリマーが、アクリル酸エチル・メ
20 タアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体又はメタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体である請求項2記載の徐放性粒子。
4. 疎水性有機化合物がステアリン酸であり、水不溶性高分子がエチルセルロースである請求項1記載の徐放性粒子。
25
5. 疎水性有機化合物－水不溶性高分子の混合皮膜の疎水性有機化合物と水不溶性高分子の混合比率が、 $5:95\sim 95:5$ の範囲である請求項1～4のいずれか1項記載の徐放性粒子。
6. 疎水性有機化合物－水不溶性高分子混合皮膜の被覆率が $20\sim 200\%$

量%の範囲である請求項1～5のいずれか1項記載の徐放性粒子。

7. 錠剤用の原料粒子である請求項1～6のいずれか1項記載の徐放性粒子。

8. 薬物含有芯物質に、疎水性有機化合物－水不溶性高分子混合物を含む溶液を噴霧コーティングすることを特徴とする300 μ m以下の平均粒子径を有する徐放性粒子の製法。

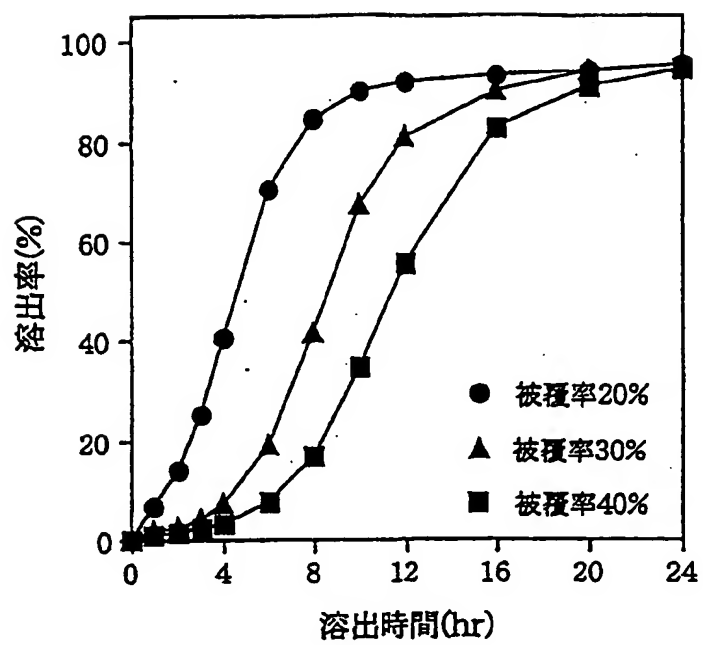
9. 疎水性有機化合物が、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール及び炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のグリセリンエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上であり、水不溶性高分子が、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマーからなる群から選ばれる1種又は2種以上である請求項8記載の徐放性粒子の製法。

10. 薬物含有芯物質に、疎水性有機化合物－水不溶性高分子混合物を含む溶液を噴霧コーティングし、得られた300 μ m以下の平均粒子径を有する徐放性粒子を用いて圧縮成型することを特徴とする錠剤の製法。

11. 疎水性有機化合物が、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール及び炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のグリセリンエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上であり、水不溶性高分子が、水不溶性セルロース誘導体、水不溶性ビニル誘導体及び水不溶性アクリル酸系ポリマーからなる群から選ばれる1種又は2種以上である請求項10記載の錠剤の製法。

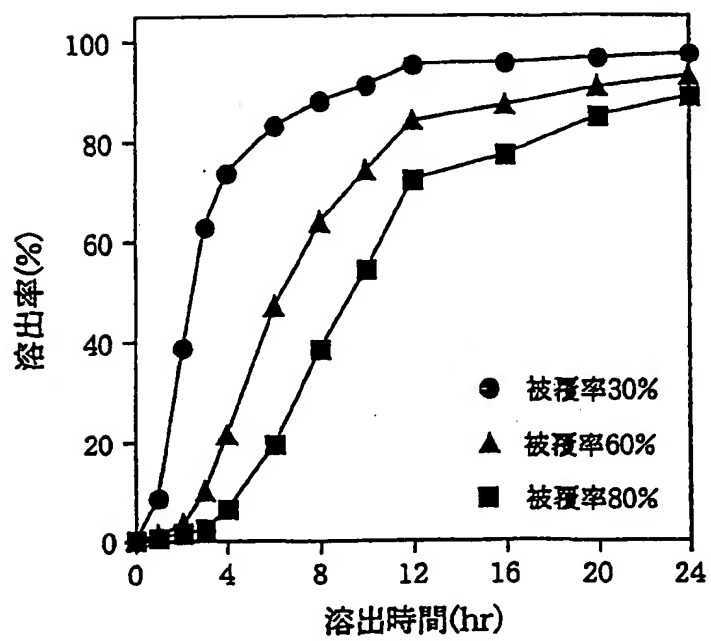
1/3

図 1



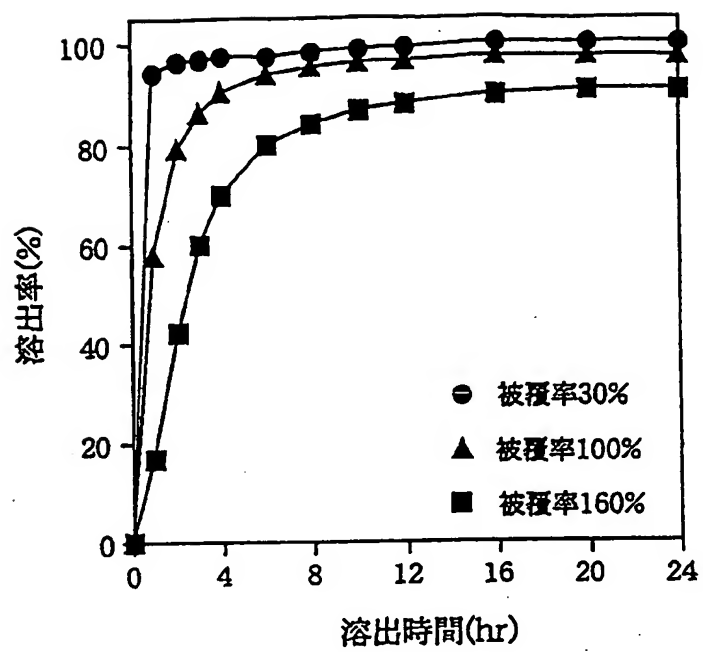
2/3

図 2



3/3

図 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K 47/08, 47/30, 9/14, 9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K 47/00 - 47/48, 9/00 - 9/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN (CA), STN (MEDLINE), STN (WPIDS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 482576, A1 (Freund Industrial Co., Ltd.), 29 April, 1992 (29.04.92), Claims; column 3; lines 25-47 & JP, 4-159217, A Claims; page 2, lower right column, line 9 to page 3, upper left column, line 5 & US, 5480654, A	1-11
Y	EP, 263083, A1 (Valducci Roberto), 06 April, 1988 (06.04.88), Claims; column 1, lines 47-54; Examples 1,2,6-8,11 & JP, 1-500998, A1 Claims; page 2, lower left column, lines 13-18; Examples 1,2,6-8,11 & US, 5149542, A	1-11
Y	JP, 4-321621, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 11 November, 1992 (11.11.92), Claims; examples 1, 4, 5, 9 (Family: none)	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 December, 1999 (22.12.99)

Date of mailing of the international search report
11 January, 2000 (11.01.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05834

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP, 11-171775, A (NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.), 29 June, 1999 (29.06.99), Claims; Examples 1-8 (Family: none)	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 47/08, 47/30, 9/14, 9/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 47/00 - 47/48, 9/00 - 9/72

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

STN(CA), STN(MEDLINE), STN(WPIDS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 482576, A1 (フロイント産業株式会社), 29. 4月. 1992 (29. 04. 92), 特許請求の範囲, 第3欄, 第25-47行 & JP, 4-159217, A, 特許請求の範囲, 第2頁, 右下欄, 第9行-第3頁, 左上欄, 第5行 & US, 5480654, A	1-11
Y	EP, 263083, A1 (バルドウチ, ロベルト), 6. 4月. 1988 (06. 04. 88), 特許請求の範囲, 第1欄, 第47-54行, 例1, 2, 6-8, 11 & JP, 1-500998, A1, 特許請求の範囲, 第2頁, 左下欄, 第13-18行, 例1, 2, 6-8, 11	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 12. 99

国際調査報告の発送日

11.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

4C

9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	& US, 5 1 4 9 5 4 2, A JP, 4-3 2 1 6 2 1, A (田辺製薬株式会社), 11. 11月. 1992 (11. 11. 92), 特許請求の範囲, 実施例 1, 4, 5, 9 (ファミリーなし)	1-11
P, X	JP, 11-1 7 1 7 7 5, A (日研化学株式会社), 29. 6月. 1999 (29. 06. 99), 特許請求の範囲, 実施例 1-8 (ファミリーなし)	1-11